

たかがクリプトコッカス,されど... : Host Defense to a Sugar-coated Killer(第43回保健学科学術研究会)

| | |
|-----|---|
| 著者 | 川上 和義, 進藤 千代彦 |
| 雑誌名 | 東北大学医学部保健学科紀要 |
| 巻 | 15 |
| 号 | 2 |
| ページ | 150-151 |
| 発行年 | 2006-07-31 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/40464 |

第 43 回保健学科学術研究会

平成 18 年 2 月 14 日 (火) 17:00~18:30

医学部保健学科 大講義室

演題 (1): 「たかがクリプトコッカス, されど…
Host Defense to a Sugar-coated Killer」

講師: 川上和義 (検査技術科学専攻, 基礎検査学
講座, 病原検査学分野教授)

座長: 進藤千代彦 (検査技術科学専攻, 臨床検査
学講座教授)

クリプトコッカスは自然界に広く分布する真菌で, 鳩の糞などで増殖し, 空中に飛散した酵母が吸入されることでヒトの肺胞腔内に侵入する。健常者であれば肉芽腫が形成され感染は限局する。しかし, AIDS 患者のように免疫機能の低下した患者では, 感染が容易に拡散し, 致死的な髄膜脳炎を発症することが知られている。

クリプトコッカスは細胞内増殖菌であり, 感染防御には細胞性免疫が重要である。そのため, Th1-Th2 サイトカインバランスがどちらに傾くかで感染が治癒に向かうか増悪するか大きく異なってくる。Th1 関連サイトカインが優位になると感染防御に働き, Th2 サイトカインが優位になると感染が増悪する¹⁾。肺感染マウスモデルで, Th1 関連サイトカイン (IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-18) の遺伝子を欠損させると易感染性となり, Th2 サイトカイン (IL-4, IL-10) を阻害すると感染防御に傾く。逆に, マウスに Th1 関連サイトカインである IFN- γ , TNF- α , IL-12 そして IL-18 を投与すると, 致死的なクリプトコッカス感染を防御することができる。なかでも IL-12 の投与は, 感染マウスの生存率, 肺および脳における菌量を著明に改善する。

クリプトコッカス強毒株をマウスの気管内に感染させ, IL-12 を感染時より 7 日間投与すると, 肺局所への著明な炎症細胞 (主にマクロファージ, リンパ球) 浸潤が観察され, 肺での菌量の減少および脳への播種が抑制される。一方, IL-12 を投与されなかったコントロール群では, 肺局所で増殖し

続けたクリプトコッカスは脳へと播種し, 致死的になる。さらに感染時に肺内でほとんど検出できない Th1 関連サイトカインおよび iNOS の産生は, IL-12 の投与によって著明に誘導される。一方, Th2 サイトカインは感染初期から発現がみられるが, IL-12 の投与により産生がさらに増強される。このように, Th2 サイトカインの発現が Th1 関連サイトカインより優位になった時に, クリプトコッカス感染は致死的になるが, IL-12 の投与はそのバランスを Th1 側に傾けることで感染防御に働くと考えられる。

IL-18 は, IL-12 との相乗作用で NK 細胞や Th1 細胞からの IFN- γ 産生を誘導する。IL-18^{-/-}, IL-12^{-/-}IL-18^{-/-}, IFN- γ ^{-/-} マウスではクリプトコッカスに対する防御機能が低下するが, その程度は IFN- γ ^{-/-}=IL-12^{-/-}IL-18^{-/-}>IL-12^{-/-}>IL-18^{-/-} マウスの順番となる。これらの結果と合致して, 感染肺における IFN- γ の産生能は IL-12^{-/-}IL-18^{-/-}, IL-12^{-/-}, そして IL-18^{-/-} マウスの順に低下する。

クリプトコッカス強毒株を感染させたマウスの肺では, 増殖した無数のクリプトコッカスによって肺胞が嚢胞状に拡張するのに対して炎症細胞の浸潤はほとんど認められない。肺内白血球の解析でも, 好中球の浸潤は認められるものの, 感染の経過を通してマクロファージやリンパ球の増加は観察されない。これらの肺では, 主にマクロファージやリンパ球を炎症局所へ誘導する MCP-1, RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β を含む CC ケモカイン及び ELR⁻ CXC ケモカインである IP-10 は mRNA レベルでも蛋白レベルでも検出できない。一方, 好中球の遊走を促す MIP-2 や KC を含む ELR⁺ CXC ケモカインは感染初期から検出される。以上のことより, 感染肺への炎症細胞浸潤の欠如は CC ケモカインおよび IP-10 の産生不全によるものである可能性が示唆される。一方, このマウスモデルに IL-12 を投与すると, これらのケモカインの発現が増加し, それに伴って肺局所への炎症細胞の浸潤がみられるようになる。フローサイトメトリーでの解析で, これらの浸潤細胞は主に TCR $\alpha\beta$ ⁺CD4 陽性細胞で, CD8 陽性細胞

胞や $\gamma\delta$ T 細胞の増加はほとんどみられない。さらに、IL-12 の投与による肺局所でのケモカイン産生それに伴う炎症細胞の浸潤は、抗 IFN- γ 抗体の投与により抑制されることから、これらの誘導には IFN- γ が重要であることが示唆される。こうして、Th1-Th2 バランスで産生されたサイトカインが、CC ケモカイン、IP-10 の産生を調節し、それによって感染肺局所への浸潤細胞の種類が決定されているものと考えられる。

自然免疫は感染の早期に極めて迅速に反応し、細菌やウイルスなどの外来抗原の排除に働くだけでなく、近年、腫瘍、アレルギー、自己免疫疾患における役割が注目されている。その際に機能するリンパ球として NK 細胞、NKT 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、B1-B 細胞、marginal-zone (MZ)-B 細胞の存在が知られている。

NKT 細胞は NK 細胞の特徴を併せ持つユニークな T 細胞群で、マウスでは α 鎖が V α 14-J α 18 鎖と β 鎖が V β 8.2, V β 7, V β 2, ヒトでは V α 24-J α 18/V β 11 と極めて限定された T 細胞受容体を発現している。NKT 細胞は CD1d に結合した α -ガラクトシルセラミド (α -GalCer) などの糖脂質抗原を認識することが知られている。NKT 細胞は抗原によって活性化を受けると、極めて速やかに、大量の IFN- γ や IL-4 を産生することにより、自然免疫を増幅するのみならず、その後の Th1 や Th2 細胞の分化誘導を促進することで、獲得免疫の成立過程にも重要な役割を担うものと考えられている。

マウスの気管内にクリプトコッカスを感染させると、経時的な NKT 細胞の増加が観察され、この細胞増加は MCP-1 の産生に依存する。さらに、NKT 細胞を欠如した J α 18 ノックアウトマウスでは肺における真菌の排除が有意に遷延し、この結果に一致して真菌抗原に対する遅延型過敏反応および Th1 細胞の分化誘導が有意に低下する。これらの結果より、クリプトコッカスの感染において NKT 細胞は、感染の初期から速やかに肺内に集積して IFN- γ を産生し、その後の Th1 細胞の分化を促進することで細胞性免疫を効率的に誘導するものと予想される。

一方、 $\gamma\delta$ T 細胞は $\alpha\beta$ T 細胞に比べて多様性が少ない T 細胞受容体を有しており、リンパ組織に局在する $\alpha\beta$ T 細胞とは対照的に、皮膚や粘膜上皮などの非リンパ組織に多く存在する。

抗 $\gamma\delta$ T 細胞受容体抗体投与マウス、あるいは C δ 遺伝子欠損により $\gamma\delta$ T 細胞の決失したマウスでは、肺における真菌の排除が促進し、局所での IFN- γ の産生が野生型と比較して有意に増加する。さらに、所属リンパ節における真菌特異的な Th1 細胞の分化が亢進するのに対して、IL-4 や IL-10 産生で示される Th2 反応については両群間で明らかな差は認められない。以上の結果から、 $\gamma\delta$ T 細胞は NKT 細胞によって方向付けられる Th1 依存性免疫応答を調節することで、過剰な炎症反応の発生を抑えているのではないかと推察している。またその調節機構は現時点では明らかではないが、前述の C δ 遺伝子欠損マウスで TGF- β 産生が有意に低下していたことから、TGF- β を介した機序を一つの候補と考えている²⁾。

本講演では、クリプトコッカス感染における生体防御としての細胞性免疫誘導における Th1-Th2 バランス、それに関わるサイトカインについて自験データを紹介した。ヒトにおいても、マウスと同様な Th1-Th2 サイトカインバランスの重要性が示されており、このような動物モデルを用いた検討が、ヒトにおける感染防御機構の理解に役立つものと考えている。今後は、これまで得られた知見をもとに、免疫機能の低下した患者における致死的真菌感染に対する新たな治療及び予防戦略の開発を目指して研究を行っていきたい。

文 献

- 1) Koguchi, Y., Kawakami, K.: Cryptococcal infection and Th1-Th2 cytokine balance, *Int. Rev. Immunol.*, **21**, 423-438, 2002
- 2) Kawakami, K.: Innate immunity in the lungs to cryptococcal infection, *Fungal Immunology: From an organ perspective*, Springer, New York, 2005, p 135-156